



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECURRENCIA EN
PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES CON
DISECCIÓN GANGLIONAR DEL COMPARTIMENTO CENTRAL A
CINCO AÑOS”.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

E N D O C R I N O L O G Í A

PRESENTA:

DR. CESAR DAVID NIETO ZAPATA

ASESORES:

DRA. MARIA GUADALUPE LUNA RODRIGUEZ

DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Andrés Muñoz Solís
Titular del Curso Universitario en Endocrinología

Dra. María Guadalupe Luna Rodríguez
Asesor de Tesis

Dr Cesar David Nieto Zapata
Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

No. Protocolo:

2020-3501-138

ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	11
Resultados.....	13
Discusión.....	16
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	23

RESUMEN

Título: “Factores de riesgo asociados a recurrencia en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con disección ganglionar del compartimento central a cinco años”.

Objetivo: Determinar los factores que influyen en la recurrencia de carcinoma papilar de tiroides, posterior a tiroidectomía total asociada a disección ganglionar del compartimento central.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico en el CMN “La Raza”, en pacientes con diagnóstico de Carcinoma Papilar de Tiroides, sometidos a tiroidectomía total mas disección ganglionar linfática del compartimento central de primera intención. Se aplicó estadística descriptiva, prueba U Mann-Whitney para muestras independientes, empleando un nivel de significancia estadística $p < 0.05$

Resultados: Se incluyeron 85 pacientes, sometidos a tiroidectomía total con disección del compartimento central, el 48.2% presentó recidiva, se encontró significancia estadística para el desarrollo de recurrencia en una aplicación de radioyodo mayor a 5 meses postquirúrgico ($p < 0.001$), tamaño tumoral mayor a 3 cm también como predictor de recurrencia ($p < 0.001$), la complicación más frecuente fue el hipoparatiroidismo transitorio.

Conclusión: Se encontró significancia estadística un retardo mayor a 5 meses en el posquirúrgico para tratamiento con radioyodo, tamaño tumoral mayor a 3 cm y la presencia de metástasis como factores que influyen en la recurrencia del carcinoma papilar de tiroides.

Importante identificar aquellos factores de riesgo para recurrencia, con el fin de optimizar los tiempos de aplicación de yodo radiactivo en un periodo no mayor a 3 meses después del postquirúrgico.

Palabras clave: Carcinoma de tiroides, recurrencia, radioyodo, metástasis, tiroglobulina, hipoparatiroidismo, tamaño tumoral, tiroidectomía.

ABSTRACT

Title: "Risk factors associated with recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma with central compartment lymph node dissection at five years".

Objective: To determine the factors that influence the recurrence of papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy associated with lymph node dissection of the central compartment.

Material and methods: A retrospective, observational, descriptive and analytical study was carried out at the CMN "La Raza", in patients with a diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma, who underwent total thyroidectomy plus primary lymph node dissection of the central compartment. Descriptive statistics were applied, Mann –Whitney U test for independent samples using a level of statistical significance $p < 0,05$.

Results: 85 patients who underwent total thyroidectomy with dissection of the central compartment were evaluated, 48.2% presented recurrence, significance was found for the development of recurrence in a major radioiodine application. 5 months after surgery ($p < 0.001$), just as tumor size greater than 3 cm was also a predictor of recurrence ($p < 0.001$), the most frequent complication was transient hypoparathyroidism.

Conclusión: Statistical significance was found for a delay greater than 5 months in the postoperative period for treatment with radioiodine, tumor size greater than 3 cm, and the presence of metastases as factors that influence the recurrence of papillary thyroid carcinoma. It is important to identify those risk factors for recurrence, in order to optimize radioactive iodine application times in a period no longer than 3 months after surgery-

Key words: Thyroid carcinoma, recurrence, radioiodine, metastasis, thyroglobulin, hypoparathyroidism, tumor size, thyroidectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es una neoplasia maligna que se desarrolla en las células foliculares de la glándula tiroides, incluye (papilar y folicular), representa del 1-3% de todos los tumores, de estos 80-90% son de estirpe papilar y del 10-15% folicular. ⁽¹⁾

El carcinoma de tiroides es la neoplasia más común del sistema endocrino, se estima que es causa del 33% de tumores de cabeza y cuello, detectándose la mayoría entre la 3° y 5° década de vida, con edad promedio de 40 años.⁽²⁾ Tiene una incidencia anual cada vez mayor, por cada 100,000 individuos, la cual varía de (1.2 - 2.6) en hombres y de (2.0 – 3.8) en mujeres y ha ido en aumento en las últimas décadas en más del 240% a nivel mundial.⁽³⁾ La incidencia reportada en Estados Unidos (E.U) ha aumentado en los últimos 30 años de 3.6 por 100,000 en 1973 a 9.1 por 100,000 (mujeres) y 2.9 por 100,000 (hombres) en 2011.⁽⁴⁾ En México es la 6° causa de cáncer en mujeres y en los hombres es la 13°. La relación mujer-hombre es de 2-5:1.⁽¹⁾

La detección de la neoplasia en estadios tempranos tiene un porcentaje de curación cercano al 100% ⁽³⁾. El 80% del CDT, tiene pronóstico favorable de supervivencia a 10 años; sin embargo, 5-20% desarrollan recurrencia loco-regionales y del 10-15% metástasis a distancia; el 9% fallecen por esta patología. El pronóstico es bueno con menos del 2% de mortalidad a 5 años. Sin embargo, más del 25% de los pacientes desarrollarán una recurrencia durante el seguimiento a largo plazo. ^(5,6)

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) generalmente se asocia con una supervivencia favorable y una baja tasa de recurrencia. Los factores pronósticos incluyen edad, sexo, tamaño del tumor, ganglios linfáticos agrandados y extensión extra tiroidea. ^(7, 8)

Otros factores importantes son la presencia de metástasis a distancia, el tamaño y localización tumoral. Incluso en pacientes jóvenes la presencia de metástasis a distancia disminuye la supervivencia en un 50%. Un tamaño tumoral más de 2 cm es

de mal pronóstico para recaída local y mayor a 5 cm se asocia a mortalidad. ⁽⁹⁾
(Tabla II)

El CDT permanece confinado a la glándula durante mucho tiempo, pero a medida que avanza la edad, se relaciona con mayor agresividad local y capacidad metastásica (tabla I). La agresividad local indica extensión extratiroidea, infiltración a tejidos adyacentes, incluyendo músculos peritiroideos, nervio laríngeo recurrente, tráquea, laringe, esófago e incluso piel. Las metástasis ganglionares son comunes en CPT; sin embargo, su presencia no significa un pobre pronóstico de supervivencia. ^(10, 11)

La evidencia indica que, en una proporción significativa de casos, la enfermedad permanece microscópica y subclínica, incluso durante varios años. ⁽⁹⁾

Las metástasis es la principal causa de muerte por cáncer y representa un problema clínico desafiante. Los ganglios linfáticos (GL) son sitios comunes de metástasis y la enfermedad ganglionar predice una mayor mortalidad. Los GL son críticos para iniciar respuestas inmunitarias antitumorales. Por lo tanto, las células cancerosas que han hecho metástasis a nódulos linfáticos deben escapar de la detección inmune para evitar la destrucción. ^(11, 12)

Los GL del compartimento central son los primeros en participar en la diseminación del carcinoma de tiroides, presentando mayor probabilidad de recurrencia. La cirugía de segunda intención puede estar asociada con alto riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente e hipocalcemia. Sin embargo, la necesidad de disección ganglionar del compartimento central de forma rutinaria es controvertida. ⁽¹³⁾

Anteriormente, se consideraba que el CPT era de bajo riesgo de recurrencia, con una supervivencia del 99% a los 20 años después de la cirugía. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 269 pacientes, Grogen *et al.* informaron que más del 25% de los sujetos habían sido detectados con recurrencia de CPT durante un seguimiento a largo plazo, en el 11% de los casos, las recurrencias de CPT se

produjeron más de 20 años posterior al tratamiento, por lo que se recomienda un seguimiento de por vida. ⁽⁵⁾

Los factores de riesgo identificados para la recurrencia de CPT incluyeron la variante folicular, edad avanzada, afectación ganglionar linfática cervical y los tumores en estadio IV. Chien *et al.*, identificaron 676 genes asociados con un mayor riesgo de recurrencia de CPT. La regulación de los genes, que participan en la reparación del ADN y la regulación del ciclo celular, así como la desdiferenciación de la tiroides, parecen tener un impacto negativo en la supervivencia. ⁽¹³⁾

Las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales fue el principal factor de riesgo para una mayor recurrencia en pacientes con CPT. Es ampliamente aceptado que la metástasis en el compartimento central ganglionar es una causa importante de recurrencia local del CPT y también pudiese influir en la supervivencia de los pacientes. ^(5, 6, 7)

El tratamiento quirúrgico del CPT sigue siendo polémico y aún no se ha establecido la estrategia quirúrgica óptima. El desafío de estandarizar un procedimiento quirúrgico adecuado para el carcinoma de tiroides se relaciona principalmente con una característica importante del tumor: la alta frecuencia de metástasis ocultas, ya que esta característica del tumor ha sido un factor determinante en el aumento de riesgo de enfermedad recurrente y secuelas adversas. ^(5, 6)

El examen clínico puede detectar la afectación de los GL en el 15-30% de los pacientes ⁽¹⁴⁾, sin embargo, pueden observar metástasis ocultas hasta en 90% de los pacientes. Para CPT clínicamente negativo a nivel ganglionar, estas micro- metástasis pueden encontrarse en el 50-60% en el compartimento central, cuando se realiza disección ganglionar de este en forma rutinaria. ⁽¹⁴⁾

La mayoría de las metástasis de los GL en CDT, no progresan después del tratamiento inicial (tiroidectomía), pero se ha demostrado, que la recurrencia cervical puede ocurrir hasta en un 20% de los pacientes con CPT de bajo riesgo

y hasta el 60% de alto riesgo, siendo extensión extratiroidea, sexo masculino y edad mayor 55 años, los factores asociados con mayor probabilidad de recurrencia de enfermedad.

Pese a la extensión ganglionar cervical en CDT, en la actualidad se reconoce que la disección ganglionar cervical extendida (CLND) profiláctica, no tiene impacto en el aumento de la sobrevida de los pacientes, pero su omisión puede estar asociada con un aumento de las tasas de recurrencia locorregional, lo que puede tener un efecto negativo principalmente en la calidad de vida del paciente, asociado a un mal pronóstico, con altas tasas de morbimortalidad, debido a invasión de estructuras vecinas, como tráquea, grandes vasos o compromiso del nervio laríngeo recurrente, estimando así, un 10% de mortalidad en recurrencia locorregional y hasta un 50% con metástasis a distancia.

Debido a esto existe controversia sobre realizar o no en CPT, tiroidectomía total asociada a disección ganglionar del compartimiento central de manera profiláctica, y no solo de manera terapéutica cuando se descubre anormalidad en GL, ya sea preoperatoriamente (clínica como radiográficamente) o en el intraoperatorio.

La CLND rutinaria o profiláctica es la extirpación de los GL que son normales, tanto en examen físico, como por imagen. Este enfoque se basa en que la detección temprana y la extirpación de la enfermedad microscópica ganglionar, pueden prevenir la recurrencia y/o diseminación metastásica y mejorar la supervivencia libre de enfermedad y posiblemente la supervivencia general. ⁽¹⁴⁾

La recurrencia en el compartimiento central puede ser difícil de tratar quirúrgicamente, aunque algunos autores difieren en que la experiencia del cirujano juega un papel importante cuando se estima la tasa de complicaciones y morbilidad en una segunda intervención. Las ventajas de una CLND profiláctica permite una estadificación precisa de la enfermedad, la cual serviría para determinar la necesidad de una terapia adyuvante con radioyodo postoperatorio.

Países orientales han recomendado la CLND de rutina para pacientes con dos o más de las siguientes características clínico-patológicas: sexo masculino, edad > 55 años, diámetro del tumor >3 cm y extensión extratiroidea, siendo estos parámetros los que más se han encontrado como factores de riesgo de recurrencia. ⁽¹⁴⁾

El único estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado en Estados Unidos por Viola et al., en pacientes con CPT sin evidencia de metástasis en GL, sometidos a tiroidectomía total vs tiroidectomía total más disección ganglionar central, con seguimiento a 5 años, demostró lo antes postulado en otros estudios, (la alta prevalencia de micrometástasis ocultas a nivel ganglionar, aumenta la frecuencia de aplicación de radioyodo ¹³¹ relativamente mayor en pacientes que fueron sometidos a tiroidectomía total simple , concentraciones de tiroglobulina más estables y bajas en quienes se realizó disección del compartimento central, así mismo en este grupo fue donde se registró la tasa más alta de complicaciones, la cual fue significativamente mayor para hipoparatiroidismo permanente), lo cual es conveniente aclarar que los cirujanos de E.U no se consideran expertos de acuerdo al volumen de cirugías realizadas anualmente, por lo tanto estas complicaciones pudiesen reducirse en manos expertas y promover así la realización de cirugía del compartimento central profiláctica. ⁽¹⁶⁾

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional, analítico y descriptivo, en pacientes con diagnóstico de Cáncer Papilar de Tiroides que fueron sometidos a tiroidectomía total con disección ganglionar del compartimento central, en el que se analizaron 2 grupos, aquellos que presentaron recurrencia vs aquellos que no presentaron.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron pacientes mayores a 16 años, con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de tiroides con variedad papilar, y fueron sometidos a tiroidectomía total con disección del compartimento central.

La muestra de estudio , tuvo un seguimiento durante un mínimo de 5 años, evaluando los posibles factores de riesgo asociados a recurrencia de CPT, los parámetros fueron tamaño tumoral y localización, si estos pacientes eran candidatos o no aplicación de radioyodo, así como la dosis y el tiempo que transcurrió para su administración, se estableció las concentraciones de tiroglobulina, así como también se evaluaron las complicaciones postoperatorias más comunes a través de la concentraciones de calcio basal y a los 6 meses, para determinar la presencia de hipoparatiroidismo transitorio o permanente, así como lesión del nervio laríngeo recurrente solo a través de una manera cualitativa.

Se empleó un cálculo del tamaño de la muestra por proporciones, de acuerdo con la población basándose en el total de pacientes con diagnóstico de Carcinoma Papilar de Tiroides conforme el registro del CIE-10 que es aproximadamente de 1100 derechohabientes, considerando una prevalencia de 30 % para recurrencia en el CPT., con un nivel de confianza/seguridad de 95%, precisión de 0.05, con un error estadístico de 10 %, por lo que el tamaño mínimo de muestra calculado fue de 81 casos, siendo para nuestro estudio 85 los pacientes incluidos.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva, obteniendo los resultados en frecuencias ponderadas al 100 % de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio (sexo, recurrencia, comorbilidades y sus tipos, distiroidismos, metástasis y localización, aplicación de radioyodo, localización tumoral, complicaciones); para las variables cuantitativas (edad, tiempo para recurrencia, días de estancia intrahospitalaria, dosis radioyodo, tiempo posquirúrgico para radioyodo, nivel de calcio basal y a los 6 meses, y tiroglobulina a 12 meses) se evaluó la normalidad mediante prueba *Kolmogorov-Smirnov* y se obtuvieron las medidas de tendencia central media (desviación estándar) y/o mediana (rango intercuartil) , definiendo una normalidad a partir de un valor $p > 0.05$.

Se utilizó mediante la prueba U Mann-Whitney para muestras independientes la relación entre la dosis de radioyodo y recurrencia por carcinoma papilar de tiroides, así como el tiempo posquirúrgico para tratamiento con radioyodo para recurrencia; se crearon tablas de contingencia con una evaluación mediante prueba Chi-cuadrada para la evaluación de variables cualitativas (sexo, comorbilidades y sus tipos, distiroidismos, metástasis y localización, uso de radioyodo y localización tumoral) por recurrencia.

Se empleó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.25.

RESULTADOS:

Se incluyeron 85 sujetos, 50 de ellos correspondiendo al género femenino (58.8 %) y 35 para el género masculino (41.2%), presentando una edad media de 43.35 años con una desviación estándar de 11.57 ($p= 0.200$); el 48.2 % ($n= 41$) de los sujetos presentaron recurrencia, con una mediana de tiempo de 2.00 años y un rango intercuartil de 2.0, con un mínimo 0.5 y máximo de 8.0 años (**$p= 0.001$**). (tabla 1)

El 62.4 % ($n= 53$) de los sujetos presentaron comorbilidades, donde el 34.1% ($n= 15$) correspondió a diabetes mellitus tipo 2, 43.2 % ($n= 19$) hipertensión arterial sistémica, obesidad en 72.7 % ($n= 32$) de los sujetos y nefropatía en el 4.5 % ($n= 2$). El 22.4 % ($n= 19$) de los casos presentaron antecedentes de distiroidismos, siendo la entidad más prevalente tiroiditis de Hashimoto.

La estancia intrahospitalaria en días presentó una mediana de 3.0 días con un rango intercuartil de 3.0 (**$p < 0.001$**). Se presentó metástasis en el 25.9 % ($n= 22$) de los casos, siendo ésta la localización regional (metástasis lateral) en el 72.7 % ($n= 16$) de los sujetos y a distancia en el 27.3 % ($n= 6$) de los casos.

Se utilizó radioyodo en el 54.1 % ($n= 46$) de los sujetos, con una dosis mediana de 30.00 mCi y rango intercuartil de 70.0 (**$p < 0.001$**), el tiempo posquirúrgico en meses para su administración presentó una mediana de 6.0 meses con un rango intercuartil de 8.0 (**$p < 0.001$**).

Se analizó el nivel de calcio posoperatorio y a los 6 meses, así como de tiroglobulina a los 12 meses, para la evaluación de tiroglobulina, se excluyeron los resultados reportados como valores "Menores que", para fines del análisis de medidas de tendencia central, los detalles se encuentran en la **tabla 2**.

Se hizo una clasificación cuantitativa de los niveles de tiroglobulina a los 12 meses posquirúrgicos, el 36.47 % (n= 31) de los sujetos presentaron niveles de 0.2 ng/ml, el 9.4 % (n= 8) niveles entre 0.2 y 0.3 ng/ml, niveles entre 0.3-0.5 ng/ml y 0.5-1.0 ng/ml se presentaron en el el 8.2 % de los casos respectivamente, niveles mayores de 1.0 ng/ml se presentaron en el 37.5 % (n= 32) de los casos, los detalles se encuentran en la **tabla 3**.

El tamaño del tumor presentó una mediana de 3.00 cm con un rango intercuartil de 2.0 (**p < 0.001**), siendo la localización principal en el lóbulo tiroideo derecho en 56.0 % (n= 48) de los casos, seguido del lóbulo tiroideo izquierdo en el 35.3 % (n= 30), mientras que las tumoraciones en el istmo tiroideo se presentaron en el 8.2 % (n= 7) de los sujetos.

Las complicaciones se presentaron en el 15.29 % (n= 13) de los sujetos, identificándose durante el primer mes en el 100.0 % de los casos. El 3.5 % (n= 3) de los sujetos cursaron con lesión de nervio laríngeo, mientras que hipoparatiroidismo transitorio se reportó en el 11.7 % (n= 10) de los sujetos e hipoparatiroidismo permanente se presentó en el 4.7 (n= 4) de los casos.

La dosis de radioyodo no se correlacionó con un riesgo para recurrencia (**p= 0.959**) de acuerdo con la prueba Mann-Whitney U para muestras independientes; pero si se encontró significancia estadística para el desarrollo de recurrencia a partir de una administración de radioyodo mayor a 5 meses posquirúrgico (**p < 0.001**), por lo que con la información obtenida en este estudio, se puede considerar que el uso de radioyodo en un período menor a 5 meses posquirúrgicos presenta menor probabilidad de recurrencia. (Figura 1).

Se realizaron evaluaciones de correlación para el riesgo de recurrencia, el sexo no presentó diferencia estadísticamente significativa para la recurrencia (**p= 0.697**); la presencia de comorbilidades tampoco presentó una correlación estadísticamente significativa para el desarrollo de recurrencia (p= 0.275)

mientras que las comorbilidades evaluadas de manera individual tampoco presentaron significancias estadísticas de $p= 0.316$, $p= 0.339$, $p= 0.110$, $p= 0.960$ y $p= 0.339$ para diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, nefropatía y distiroidismos respectivamente.

La presencia de metástasis mostró una correlación estadísticamente significativa para la recurrencia de carcinoma papilar de tiroides definida por un valor **$p < 0.001$** . (**Figura 2**); el uso de radioyodo también presentó una correlación estadísticamente significativa para el desarrollo de recurrencia (**$p= 0.003$**), sin embargo, este resultado no debe considerarse como un factor predictor , sino como tratamiento a consecuencia de la recurrencia. La localización tumoral no se correlacionó con un riesgo para recurrencia (**$p= 0.140$**).

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio se demostró la existencia de factores predisponentes para el desarrollo de recurrencia de carcinoma papilar de tiroides, en aquellos pacientes que fueron sometidos a tiroidectomía total más disección del compartimento central.

No encontramos una asociación clara con el desarrollo de recurrencia respecto al género, localización tumoral, alguna comorbilidad ni la dosis de radioyodo administrada. A diferencia de lo que se reportó en estudio de Chen et al, en el que demostró que el género masculino es un factor de riesgo para recurrencia y metástasis ganglionar, en nuestro estudio no fue así, sin embargo encontramos similitud en que la edad no se correlaciona con mayor probabilidad de recurrencia, pero otros autores mencionan que pudiese existir riesgo con una edad menor a 45 años ⁽²⁾.

Se identificó una relación importante de recurrencia de CPT en aquellos pacientes en los cuales hubo un retraso en el tratamiento adyuvante con yodo radiactivo, que fue independiente de la dosis, en nuestra institución generalmente la administración puede llevarse a cabo en un lapso estimado de 6 a 12 meses, el cual puede deberse a 2 condiciones, la primera es que dicho tratamiento complementario con yodo radiactivo depende de los hallazgos encontrados en el transoperatorio o bien a través de una nueva estratificación dinámica de riesgo realizada en la primera consulta posterior a tiroidectomía total, la cual generalmente va de 8 a 12 semanas del postquirúrgico. Por consiguiente, es indispensable que reconozcamos factores de riesgo primordiales preoperatorios como el tamaño tumoral >3cm y la identificación micrometástasis ocultas, para una adecuada estratificación de riesgo. En el informe de Viola et al ⁽¹⁶⁾; único estudio prospectivo realizado a 5 años para valorar recurrencia se documentó que aquellos pacientes que fueron sometidos solos a tiroidectomía total tuvieron más aplicaciones de yodoradiactivo vs

aquellos que tuvieron además disección ganglionar del compartimento central, para alcanzar un estado libre de enfermedad.

La presencia de metástasis en general fue del 25.9%, con mayor predominio en más del 70% para localización regional (compartimento central-lateral) siendo ligeramente inferior a lo reportado en algunas otras instituciones. Aunque dichas tasas de recaída son equiparables al resto de literatura mundial, donde se reportan de un 15-30% para zonas locales y/o a distancia, y hasta un 80% para micrometástasis o metástasis ocultas ⁽¹⁵⁾.

Se comprobó que la tasa de complicaciones se presentaron dentro del 1er mes del postquirúrgico en un 100%, siendo la más prevalente el hipoparatiroidismo transitorio en un 11.7%, de los cuales 4 pacientes persistieron con concentraciones de calcio <8mg/dl por más de 6 meses, cumpliendo con definición de hipoparatiroidismo permanente, que de acuerdo a los reportes de complicaciones en centros experimentados con alto volumen para tiroidectomía total, se observó una tasa más baja de complicaciones, para el trastorno más común de este procedimiento (hipoparatiroidismo transitorio) que va de 14 al 31-40%⁽¹⁰⁾. Pero algo importante a destacar en estudio de White et al ⁽³⁾; concluye que la disección ganglionar central reduce la recurrencia locorregional, mejora la supervivencia libre de enfermedad y aumenta el número de pacientes con niveles de Tg indetectables, aunque esta se asocie con un mayor riesgo de hipoparatiroidismo, pero un punto a favor es que en nuestro centro hospitalario las complicaciones fueron discretamente inferiores a otras literaturas ^(12,16).

De acuerdo con los estados comórbidos, si bien ninguno demostró significancia estadística para recurrencia, si existe una alta asociación con obesidad y patología tiroidea (Tiroiditis de Hashimoto) sobre la incidencia de Carcinoma papilar de tiroides, por lo cual podríamos recomendar realizar una evaluación periódica más temprana, a fin de anticipar un crecimiento tumoral y otorgar un tratamiento oportuno en este tipo de pacientes.

Consideramos que una limitación de nuestro estudio, que, al ser de tipo retrospectivo, no se identificó en la mayoría de ellos, una estratificación de riesgo pre o postoperatoria, para valorar en qué momento o bajo qué condiciones fueron candidatos a la administración de yodorradiactivo y que dicha indicación pudo haber sido otorgada hasta después de la primera consulta y no inmediatamente después de los hallazgos observados en el transoperatorio (micrometástasis ganglionar).

Otra limitante importante, es que si bien sabemos que la disección ganglionar del compartimento central aunado a la tiroidectomía total, puede disminuir de manera considerable la tasa de metástasis ocultas y por ende la aparición de recurrencia de la enfermedad, no se cuenta en gran parte de los expedientes clínicos revisados información precisa para conocer la indicación por la cual los pacientes fueron sometidos a dicho procedimiento, si fue de manera profiláctica o terapéutica, o si fue ipsilateral central o extirpación completa del compartimento central, por tal motivo no podemos emitir una recomendación sobre si es beneficiosa o no una disección profiláctica del compartimento ganglionar central, ya que si bien el tamaño tumoral > 3 cm es un factor de riesgo de reincidencia, no todos los pacientes presentan dicho riesgo en tumores mayores a esta dimensión. En nuestro estudio el tamaño del tumor mayor a 2 cm comienza incrementar el riesgo de recurrencia pero se ve incrementando considerablemente cuando rebasa los 3 cm, aunque no fue motivo de estudio la relación del tamaño con el riesgo de metástasis regional o a distancia, como subanálisis de base de datos, observamos que hay un aumento de riesgo de metástasis cuando el tumor excede los 2 cm de diámetro mayor, concordando con lo que describe Ahn et al⁽²⁾ donde mencionan que el tamaño del tumor ≥ 1 cm es un factor de riesgo para metástasis ganglionar. Además, algunos estudios informan que la metástasis a ganglios linfáticos se relaciona positivamente con el tamaño del tumor primario, ya que a medida que aumenta el tamaño del tumor, aumentaba la incidencia de metástasis⁽²⁾.

Con todo esto podríamos sugerir que existe una ventana de oportunidad, para que a futuro se valore la administración profiláctica de yodorradiactivo a una dosis baja (<30mCi) a corto plazo en un periodo no mayor a 3 meses, que si bien no en todos los pacientes se ha demostrado un mayor beneficio, como lo es un CPT con escala de ATA de bajo riesgo o microcarcinoma papilar , pero si bien aquellos que tengan un tamaño tumoral > 3 cm, el cual podría ser un parámetro a tomar en cuenta a agregarse a la escala de riesgo y la necesidad de requerimiento de yodo radiactivo en etapas tempranas de manera preventiva para evitar recurrencia, todo esto fundamentado con M. Granados en 2014 ⁽⁹⁾, donde postula que las dosis bajas de yodo-131 (30 mCi) son tan eficaces como las altas (100 mCi) para eliminar el tejido tiroideo residual en pacientes de bajo riesgo (92% en T1-2, N0-X)⁸⁰ y de riesgo intermedio (85-90%, incluyendo T3 o N1)⁸¹, aunque su utilidad es controvertida en pacientes de bajo riesgo, ya que la sobrevida y el control local suelen ser muy buenos sin la ablación.

CONCLUSIONES:

- El factor de riesgo más importante para recurrencia del carcinoma papilar de tiroides, fue el retraso en la aplicación de radioyodo en un lapso mayor a 5 meses del postquirúrgico, ya que se encontró una significancia estadística cuando se retrasa la administración, observando altas tasas de recidiva.
- La dosis de radioyodo no tuvo un impacto significativo en predecir recurrencia de la enfermedad.
- Se logró una concentración de tiroglobulina en metas, en la mayoría de los pacientes.
- Ninguna comorbilidad alcanzo significancia estadística para predecir recurrencia, aunque llama la atención que en la totalidad de los distiroidismos, estaba relacionado a un antecedente de Tiroiditis de Hashimoto.
- Las complicaciones postoperatorias más comunes se presentaron dentro del 1er mes, siendo la más común el hipoparatiroidismo transitorio, con una tasa más baja en contraposición a otras literaturas; Dado que nuestros cirujanos son expertos en cirugía de cabeza y cuello, han logrado la menor incidencia de complicaciones en este tipo procedimiento.
- Dado estos resultados, nuestro hospital podría ser considerado un centro de referencia para la realización de Tiroidectomía total + Disección ganglionar, por contar con cirujanos experimentados con alto volumen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía Práctica Clínica : Diagnóstico y tratamiento del tumor maligno de tiroides (Cáncer de tiroides bien identificado). [Internet] México: Secretaría de Salud, IMSS; 2009. [Consultado el 2 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/166_GPC_TUMOR_MALIGNO_TIROIDEO/Gpc_tumor_tiroideo.pdf
2. Liu C, Xiao C, Chen J, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cáncer*. 2019;19(1):622. DOI: 10.1186/s12885-019-5835-6.
3. Gambardella C, Tartaglia E, Nunziata A, et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2016; 14:247-51. DOI: 10.1186/s12957-016-1003-5.
4. Shirley LA, Jones NB, Phay JE. The role of central neck lymph node dissection in the management of papillary thyroid cancer. *Front Oncol*. 2017; 7:122. DOI: 10.3389/fonc.201700122.
5. Abdullah MI, Junit SM, Ng KI, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci*. 2019;16(3):450-60. DOI: 10.7150/ijms.29935.
6. Nath M, Erickson L. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar and solid. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(3):172-79. DOI: 10.1097/PAP.000000000000184.
7. Zhang J, Fu C, Cui K, et al. Papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Medicine*. 2019;98(38):e17033. DOI: 10.7150/ijms.29935.
8. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(5):462-9. DOI: 10.20945/2359-3997000000168.

9. Granados García M, León Takahashi AM, Guerrero Huerta FJ, et al. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gac Med Mex.* 2014;150(1):65-77. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_065-077.pdf
10. Bharathi MB, Kumar MV, Singh V, et al. Correlation of primary tumor size and central compartment lymph nodes metastasis in well differentiated thyroid malignancies in a tertiary care centre. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(3):341-5. DOI: 10.1007/s12070-019-01621-1.
11. Jones D, Pereira ER, Padera TP. Growth and immune evasion of lymph node metastasis. *Front Oncol.* 2018; 8:36. DOI: 10.3389/fonc.2018.00036.
12. Kuan-Chen C, Usman I, Phung-Anh N, et al. The impact of different surgical procedures on hypoparathyroidism after thyroidectomy: A population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43): e8245. DOI: 10.1097/MD.00000000000008245.
13. Bai B, Chen Z, Chen W. Risk factors and outcomes of incidental parathyroidectomy in thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207088. DOI: 10.1371/journal.pone.0207088.
14. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol.* 2010;19: e57-e70.
15. Gambardella C, Patrone R, Di Capua F, et al. The role of prophylactic central compartment lymph node dissection in elderly patients with differentiated thyroid cancer: a multicenter study. *BMC Surg.* 2019;18(Suppl 1):110.
16. Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study.

ANEXOS:

1. Ficha identificación

Nombre: _____ Fecha: _____

NSS: _____ Edad _____ Sexo _____

Escolaridad: _____ Religión: _____

Lugar de origen: _____ Lugar residencia: _____

2. Variable Independiente

Comorbilidades:

Antecedente Familiar Cáncer Tiroideo: SI/NO

Antecedente Familiar Enfermedad Tiroidea: SI/NO

Edad de diagnóstico de cáncer de Tiroides: _____

Síntomas _____ Iniciales:

Hallazgos USG: _____

Localización del tumor: _____ Tamaño del tumor: _____

Hallazgos tomográficos: _____

Resultado Histopatológico: _____

Cirugía realizada: _____

Complicaciones postoperatorias: SI/NO Hipoparatiroidismo Transitorio: _____

Hipoparatiroidismo permanente: _____ Lesión nervio laríngeo: ____ Otros: _____

Extensión Metástasis: Local/A distancia

Metástasis Local Ganglios Linfáticos Cervicales: SI/NO

Metástasis Local Ganglios Linfáticos Laterales: SI/NO

Aplicación de radioyodo: SI/NO Dosis administrada (mci): _____

Tiempo posterior a cirugía en la cual se administró radioyodo: _____

Concentraciones de Tiroglobulina durante seguimiento:

Tratamiento para lesiones metastásicas: _____

Recurrencia SI/NO Tiempo que se presentó recurrencia: _____

ANEXOS:

Escala ATA 2009

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Presencia de todas estas condiciones: <ul style="list-style-type: none">- Ausencia de metástasis locales o a distancia- Resección tumoral completa- Ausencia de invasión loco-regional- Ausencia de histología agresiva o invasión vascular- Si recibe I¹³¹, ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en la exploración sistémica	Presencia de cualquiera de las siguientes: <ul style="list-style-type: none">- Extensión extra-tiroidea microscópica- Captación de I131 en ganglios cervicales o cervical fuera del lecho tiroideo en la exploración sistémica- Histología agresiva	Presencia de cualquiera de las siguientes: <ul style="list-style-type: none">- Extensión extratiroidea macroscópica- Resección tumoral incompleta- Metástasis a distancia- Tiroglobulina pre ablativa inapropiadamente alta

Escala Dinámica de Recurrencia

RESPUESTA TERAPÉUTICA SEGÚN RIESGO DINÁMICO DE RECURRENCIA – PERSISTENCIA DEL CDT EN TTO CON TT + TERAPIA CON IRA				
Criterios	Excelente (RE)	Indeterminada (RI)	Bioquímica incompleta (RBI)	Estructural incompleta (REI)
Definición	Sin evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad.	Hallazgos estructurales o bioquímicos inespecíficos, que no se pueden clasificar como benignos o malignos.	Niveles anormales de TG o AbTG sin evidencia de enfermedad estructural	Enf locorregional persistente o nueva o Metástasis a distancia.
TG con Tto supresivo (1)	< 0.2 ng/ml	≥ 0.2 – < 1 ng/ml	≥ 1 ng/ml	Cualquier valor
TG estimulada (1)	< 1 ng/ml	≥ 1 - < 10 ng/ml	≥ 10 ng/ml	Cualquier valor
AbTG (2)	Y siempre negativo (3)	O estables o descenso en ausencia de enf estructural o funcional.	O elevados	Presentes o no
Imagen	Negativa.	Imágenes inespecíficas bien sea una US de cuello u otras imágenes como TC- PET o RCT con leve captación en lecho tiroideo con TG estimulada.	Negativa	Evidencia de N1 o M1 por US u otra imagen o por RCT o por PAAF.
Conducta	.-Espaciar seguimiento. .- Disminuir supresión.	.- Continuar observación con imágenes y TG. .- De requerirse el hallazgo estructural inespecifica se puede tomar ACAF y otras imágenes.	.- Si TG continua estable o disminuye continuar observación + supresión de TSH. .- Si se elevan TG o AbTG realizar investigación adicional para de ser necesario realizar terapias adicionales	.- Tto adicional u observación dependiendo de: • Tamaño. • Localización. • Tasa de crecimiento. • Aidez por IRA. • Aidez por ¹⁸ FDG. • Histopatología.
Riesgo de recurrencia estructural (RE) a 10 años	1 a 4 % de RE.	.- 15 - 20% desarrolla REI. .- 80 – 85% los hallazgos inespecíficos persisten o resuelven.	.- 30% evoluciona a NED espontáneamente. .- 20% evoluciona a NED luego de tratamiento adicional. .- 20% evoluciona a REI. .- 30% continúan en BI.	.- 50 a 85% continúa con enfermedad persistente a pesar de tratamientos adicionales. .- 25 a 50% evolucionan a NED con tratamiento.
Mortalidad por enfermedad	< 1%	< 1%	<1%	.- 11% locorregional. .- 57% M1

2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. (ATA)

(1).- Puede usarse como parámetro la TG suprimida o estimulada (no simultáneamente).

(2).- No es necesario que se cumpla los criterios de la TG y de los AbTG puede ser el uno o el otro, excepto en la respuesta excelente que siempre deben estar negativos los AbTG.

(3).- Los AbTG en la respuesta excelente deben SIEMPRE estar negativos.

TABLA I. ASPECTOS SOCIODEMOGRAFICOS

Población total (n)	Masculino	Femenino			
85	35 (41.2%)	50 (58.8%)			
Recurrencia (n) 41	18 (43.90%)	23 (56.1%)			
Grupo edad (años)	(18-25 años)	(25-35 años)	(35-45 años)	(45-55 años)	>55 años
	5	8	14	11	3
Tiempo estimado de recurrencia (meses)	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 o más años
	4	8	15	9	5

Tabla 1. Población total de estudio en pacientes sometidos a tiroidectomía total más disección del compartimento ganglionar central. Se encontró una discreta mayor prevalencia de recurrencia en género femenino (no significativa) , con una mediana de tiempo a 2 años.

TABLAS DE RESULTADOS

LABORATORIO	MEDIA	DE.	<i>p</i> *
Calcio Posoperatorio (mg/dl) (Normal = 8.5-10.2 mg/dl)	8.24	0.642	0.200
Calcio 6 Meses (mg/dl) (Normal = 8.5-10.2 mg/dl)	8.33	0.471	0.200

LABORATORIO	MEDIANA	RIQ.	<i>p</i> *
Tiroglobulina 12 Meses (ng/dl) (Normal < 50 ng/ml)	2.00	2.99 (1.5-3.5)	< 0.001

Tabla 2. Distribución valores evaluaciones de calcio posoperatorio y a 6 meses, así como tiroglobulina a 12 meses. DE.: Desviación estándar, RIQ.: Rango intercuartil, *Prueba Kolmogorov-Smirnov.

VALOR TIROGLOBULINA 12 MESES	% (n)
0.20 ng/ml	36.47 (31)
0.20-0.30 ng/ml	9.4 (8)
0.3-0.5 ng/ml	8.2 (7)
0.5-1.0 ng/ml	8.2 (7)
1.0-2.0 ng/ml	12.9 (11)
2.0-4.0 ng/ml	11.7 (10)
> 4.0 ng/ml	12.0 (11)

Tabla 3. Distribución resultados tiroglobulina a 12 meses. Se demuestra que más del 36% de los pacientes se encontró en metas de control y que mas del 60% presento concentraciones por debajo <1ng/ml teniendo adecuada respuesta a tratamiento.

Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

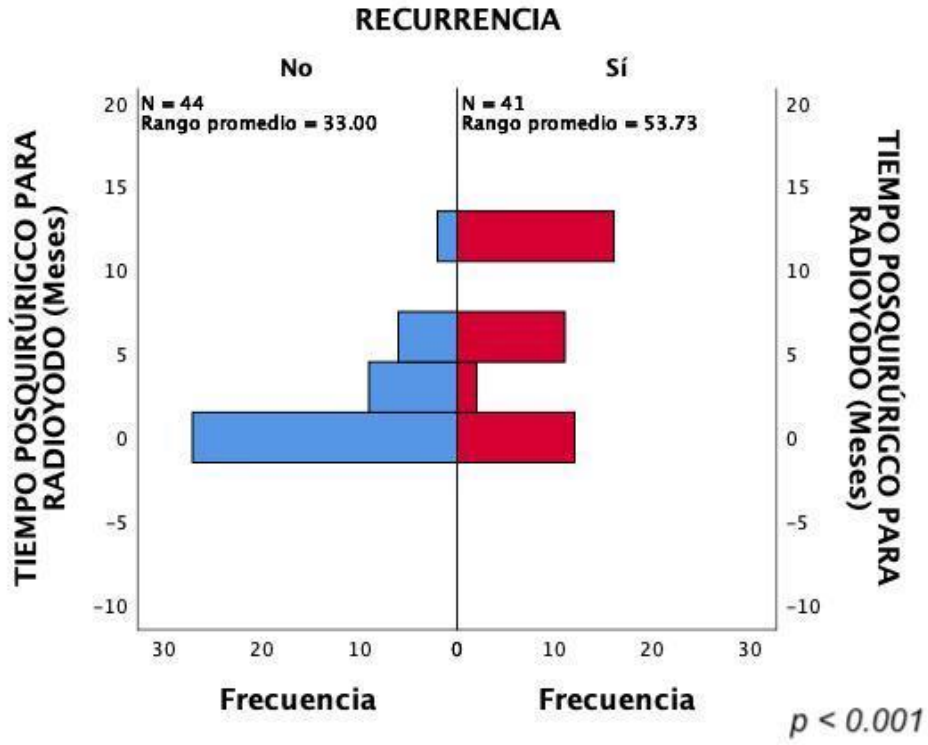


Figura 1. Distribución recurrencia por tiempo posquirúrgico para radioyodo en meses. Se encontró que a mayor tiempo posquirúrgico para administración de radioyodo, la frecuencia de recurrencia fue mayor. *Prueba Mann-Whitney U para muestras independientes.

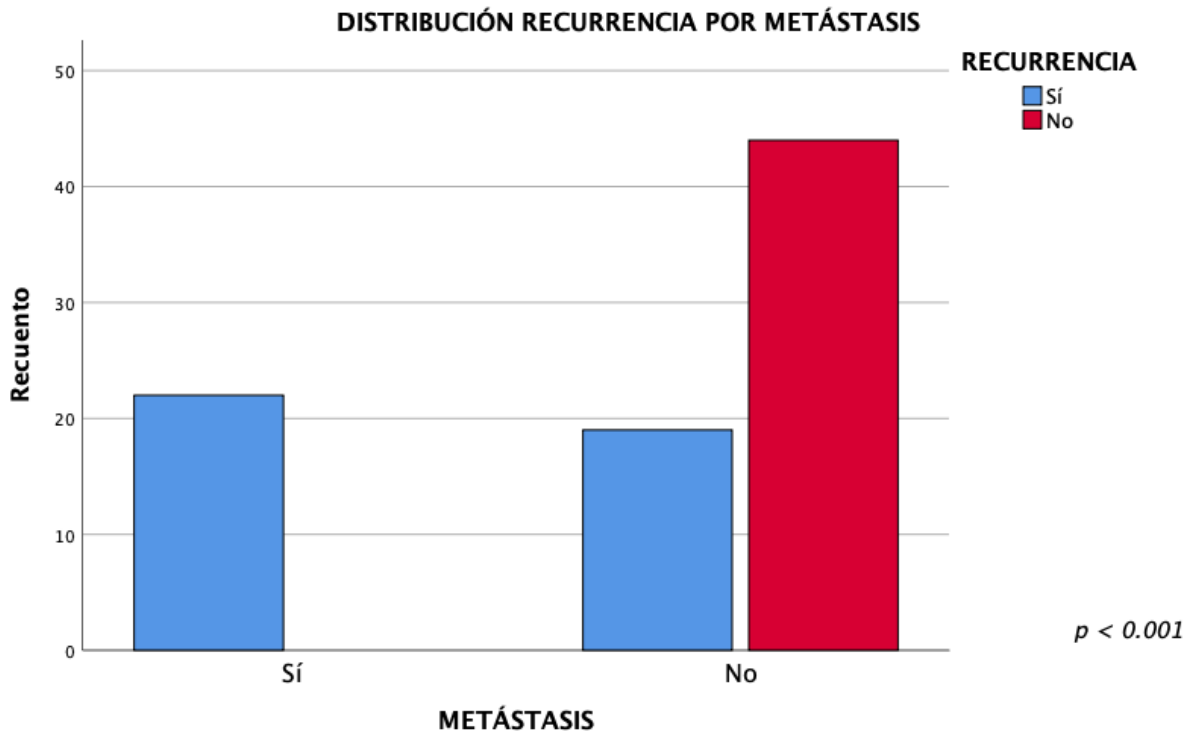


Figura 2. Distribución de recurrencia por metástasis. Se encontró que el 100.0 % de los sujetos con metástasis presentaron recurrencia de carcinoma papilar de tiroides. *Prueba Chi-Cuadrada.

Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

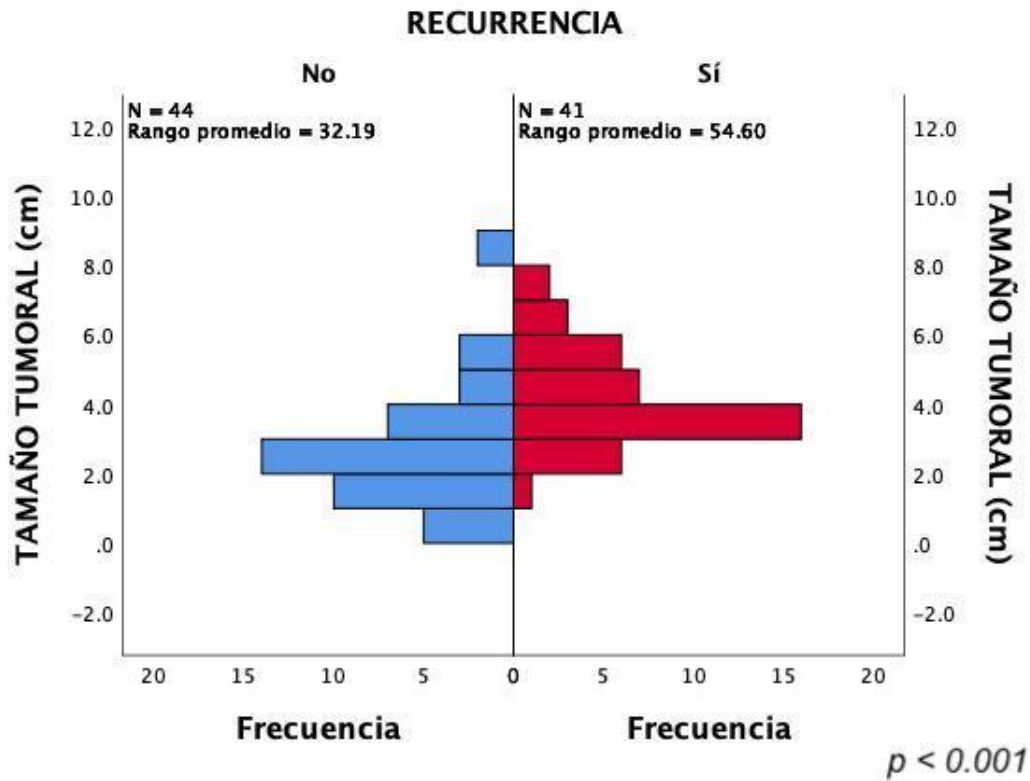


Figura 3. Distribución recurrencia por tamaño tumoral en centímetros. Se encontró que a partir de un tamaño tumoral > 3.0 cm, la frecuencia de recurrencia fue mayor. *Prueba Mann-Whitney U para muestras independientes.